

00 7008 57.4
21.4.04



E10

⑩ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑩ **Gebrauchsmuster**
⑩ **DE 297 20 432 U 1**

⑩ Aktenzeichen: 297 20 432.7
⑩ Anmeldetag: 19. 11. 97
⑩ Eintragungstag: 25. 3. 99
⑩ Bekanntmachung im Patentblatt: 6. 5. 99

⑩ Int. Cl. 6:
C 12 M 1/34

C 12 M 1/26
C 12 Q 1/68
C 12 Q 1/24
G 01 N 35/10
G 01 N 35/02
G 01 N 1/10
B 01 L 3/02
B 01 L 7/00
G 01 N 1/28

DE 297 20 432 U 1

⑩ Inhaber:

MWG-BIOTECH GmbH, 85560 Ebersberg, DE;
Heimberg, Wolfgang, Dr., 85560 Ebersberg, DE

⑩ Vertreter:

Ganahl, B., Dipl.-Phys.Univ., Pat.-Anw., 85551
Kirchheim

⑩ Recherchenergebnisse nach § 7 Abs. 2 GbmG:

DE 36 34 976 C2
DE 195 35 039 A1
DE 44 12 286 A1
DE 42 14 430 A1
DE 42 10 963 A1
DE 40 23 149 A1
DE 38 05 808 A1
DE 37 20 733 A1
DE 33 46 532 A1
DE 32 46 873 A1
US 56 56 493 A
US 56 45 723 A
US 54 43 791 A
US 53 89 339 A
US 51 04 621 A
EP 06 44 426 A1
EP 01 95 088 A1
EP 01 71 140 A3
EP 01 71 140 A2
WO 97 40 939 A1
WO 91 01 365 A1

⑩ Roboter

DE 297 20 432 U 1

20.11.97

Aktz.: MWG-2

19. November 1997

Roboter

Die Erfindung betrifft einen Roboter zum automatischen Durchführen von chemischen bzw. biologischen Verfahren, insbesondere zum Sequenzieren und zum Amplifizieren von Nucleinsäuresequenzen.

5

Roboter zum Pipettieren von chemischen und biologischen Proben sind bekannt. Diese Roboter weisen einen Roboterarm auf, der an seinem freien, beweglichen Ende eine Pipettenspitze trägt. Der Roboterarm ist über einer Arbeitsplatte angeordnet, auf welcher Proben und Chemikalien an vorbestimmten Stellen in Gefäßen vor 10 gesehen sind.

Die Pipettenspitze ist über einen dünnen Schlauch mit einer exakt dosierbaren Pumpe verbunden, so daß mit der Pipettenspitze 15 kleine Mengen an Proben angesaugt, dosiert und in ein vorbestimmtes Pipettiergefäß abgegeben werden können. Der Roboterarm fährt hierzu die Pipettenspitze zwischen den Proben-, Chemikalien- und Pipettiergefäßen hin und her und taucht sie in die jeweiligen Gefäße.

20

Derartige Pipettierroboter haben sich in der Praxis bewährt und erlauben ein automatisiertes Pipettieren von chemischen und biologischen Proben und sonstigen Chemikalien.

25

Ferner sind sogenannte Thermocycler bekannt. Thermocycler sind kleine, abgeschlossene Behälter, die mit Heiz- und Kühlelementen versehen sind, so daß der Innenraum der Thermocycler auf einen bestimmten Temperaturwert erwärmt bzw. gekühlt werden kann. Mit derartigen Thermocyclern können vorbestimmte Temperaturverläufe bzw. Temperaturprofile abgefahrt werden. Thermocycler werden insbesondere in der Gentechnik zum Sequenzieren und Amplifizieren von Nucleinsäuresequenzen verwendet. Solche Verfahren sind

20.11.97

2

z.B. in EP 200 362 B1, EP 258 017 B1 und EP 201 184 B1 beschrieben.

5 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Roboter zum automatischen Durchführung von chemischen bzw. biologischen Verfahren, insbesondere zum Klonieren, Sequenzieren und zum Amplifizieren von Nucleinsäuresequenzen zu schaffen.

10 Die Aufgabe wird durch einen Roboter mit den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind in den Unteransprüchen angegeben.

15 Erfindungsgemäß ist ein Roboter zum automatischen Durchführen von chemischen bzw. biologischen Verfahren, insbesondere zum Sequenzieren und zum Amplifizieren von Nucleinsäuresequenzen, vorgesehen, der einen Pipettierarm zum Pipettieren von Proben- substanzen und/oder Chemikalien und einen Transportarm zum Transportieren von Gefäßen mit Probensubstanzen bzw. Chemikalien zwischen einzelnen Arbeitsstationen aufweist, wobei eine der 20 Arbeitstationen ein Thermocycler ist. Die Integration eines Thermocyclers in einen Roboter erlaubt, daß komplexe chemische und biologische Verfahren, insbesondere das Sequenzieren und Amplifizieren von Nucleinsäuresequenzen, vollautomatisch ausge- führt werden können. Dies stellt eine wesentliche Vereinfachung 25 und eine deutliche Verbesserung der Genauigkeit und Sicherheit der Arbeitsvorgänge dar.

30 Die Ausführungsform nach Anspruch 3 mit einer multi-tasking- Steuerung erlaubt es, daß unterschiedliche Probensubstanzen, Applikationen usw. gleichzeitig mit dem Roboter abgearbeitet werden können, ohne daß hierzu eine Bedienperson zur Überwachung und Kontrolle der einzelnen Prozeßschritte notwendig ist. Hier- durch können komplexeste Verfahrensabläufe auf engstem Raum ohne die Gefahr von Fehlern durch Vertauschen oder dergleichen ausge- 35 führt werden.

Die Erfindung wird nachfolgend beispielhaft anhand der einzigen

20.11.97

3

Figur beschrieben, die schematisch ein Ausführungsbeispiel eines erfindungsgemäßen Roboters in perspektivischer Ansicht zeigt.

5 Der Roboter 1 weist eine rechteckförmige Grundplatte 2 mit zwei Stirnkanten 3 und einer vorderen und hinteren Längskante 4 auf. Auf der Grundplatte 2 ist an der hinteren Längskante 4 eine Rückenwandung 6 angeordnet. Am oberen Randbereich ist in der Rückenwandung 6 eine horizontale, zur hinteren Längskante 4 der Grundplatte 2 parallele Schiene 7 vorgesehen auf welcher ein Roboterarm 8 in Längsrichtung der Schiene 7 (Doppelpfeil 9, X-Richtung) verfahrbar angeordnet ist.

10 10 Der Roboterarm 8 ist ein geradliniger, steifer Arm, der parallel zu den Stirnkanten 3 der Grundplatte 2 angeordnet ist. Er steht somit senkrecht auf der Ebene der Rückenwandung 6. Der Roboterarm weist zur äußeren Begrenzung zwei Längswandungen 10 und an seinem freien Ende eine Stirnwandung 11 auf, die in der Draufsicht U-förmig angeordnet sind. Zwischen den beiden Längswandungen 10 und mit Abstand zu diesen ist eine Schiene 12 angeordnet. 15 20 An der Schiene 12 sind drei Z-Arme 13 - 15 in Längsrichtung der Schiene 12 (Y-Richtung) verfahrbar vorgesehen. Die Z-Arme 13 - 15 erstrecken sich jeweils vertikal durch einen Spalt 16 zwischen der Schiene 12 und den Längsseitenwandungen 10, wobei zwei der Z-Arme 13, 14 im linksseitigen Spalt 16 und der dritte Z-Arm 15 im rechtsseitigen Spalt 16 angeordnet sind.

25 30 Der Roboterarm 8 ist entlang der Schiene 7 (X-Richtung) und die Z-Arme 13 sind entlang (Y-Richtung) und senkrecht (Z-Richtung) zur Schiene 12 motorgetrieben verfahrbar, so daß die Z-Arme 13 - 15 im wesentlichen den gesamten Bereich (X-, Y-Richtung) oberhalb der Grundplatte 2 abfahren können und in der Höhe (Z-Richtung) verstellbar sind.

35 Der Z-Arm 13, der nachfolgend als Pipettierarm 13 bezeichnet wird, weist an seinem unteren Ende ein Aufnahmeelement für eine Pipettenspitze 20 (nur schematisch dargestellt) auf. Die Pipettenspitze ist über einen dünnen Schlauch 21 mit zwei Pumpen 22,

20.11.97

4

23 verbunden. Die Pumpe 22 ist eine sogenannte Spritzenpumpe (syringepump), mit welcher kleinste Volumina (1 μ l) exakt abgemessen und dosiert gepumpt werden können. Die zweite Pumpe 23 ist eine Waschpumpe, die einen größeren Durchsatz (z.B. ≥ 100 ml/min) als die Spritzpumpe 22 aufweist und zum Waschen der Pipettenspitze 20 verwendet wird.

Der Z-Arm 14, der nachfolgend als Deckelbetätigungsarm 14 bezeichnet wird, ist an seinem unteren Ende mit einer Einrichtung 25 zum automatischen Öffnen und Schließen von Gefäßen versehen, wie sie aus DE 44 12 286 A1 und EP 734 769 A1 bekannt sind. Die die Proben und Chemikalien enthaltenden Gefäße können bei Gefahr von Kontamination mit jeweils einem Deckel versehen sein, der vom Deckelbetätigungsarm 14 automatisch abgenommen und wieder 15 aufgesetzt werden kann. Derartige verschließbare Gefäße werden insbesonder beim PCR-Verfahren eingesetzt. Beim Sequenzieren ist die Gefahr einer Kontamination geringer, weshalb der Einsatz derart verschließbarer Gefäße nicht zwingend notwendig ist

20 Der dritte Z-Arm 15 wird nachfolgend als Transportarm 15 bezeichnet. Er weist an seinem unteren Ende eine gabelförmige Halteeinrichtung 26 auf, mit welcher ähnlich wie bei Gabelstaplern Pipettierplatten (nicht dargestellt) aufgenommen, bewegt und wieder abgesetzt werden können. In den Pipettierplatten sind 25 mehrere in einem Rechteckraster angeordnete, mit einem Deckel verschließbare Probengefäße ausgebildet. Diese Pipettierplatten können mit dem Transportarm 15 auf der Grundplatte 2 beliebig versetzt werden.

30 Auf der Grundplatte 2 sind ein Probenhalter 27 und zwei Pipettierhalter 28 angeordnet. Der Probenhalter 27 und die Pipettierhalter 28 sind identisch ausgebildete Halterungen, auf welchen die Pipettierplatten einfach aufgestzt werden. Die auf die Halterungen 27, 28 aufgesetzten Pipettierplatten sind durch diese 35 exakt bzgl. der Grundplatte 2 ausgerichtet, so daß der Ort der einzelnen Gefäße exakt festgelegt ist und diese vom Roboterarm, insbesondere dem Pipettierarm 13 und dem Deckelbetätigungsarm 14

20.11.97

5

genau angesteuert werden können.

Die Halter 27, 28 sind an der vorderen Längskante 4 der Grundplatte 2 angeordnet, so daß eine Bedienperson einfach Pipettierplatten darauf abstellen kann. Seitlich neben den Haltern 27, 28 ist eine Stapeleinrichtung 29 vorgesehen, die als kleines Regal zum Zwischenspeichern von mehreren, z.B 5 - 10 Pipettierplatten ausgebildet ist.

Am rückwärtigen Bereich der Grundplatte 2 sind ein Chemikalienreservoir 30, eine Waschstation 31, ein Pipettenspitzenmagazin 32 für Einweg-Pipettenspitzen und ein Pipettenspitzenabstreifer 33 zum Abstreifen der Einweg-Pipettenspitzen vorgesehen. Die Einweg-Pipettenspitzen sind im Pipettenspitzenmagazin 32 vertikal angeordnet, so daß der Pipettierarm 13 lediglich durch Absenken seines unteren Endes in eine Einweg-Pipettenspitze eine solche aufnehmen kann. Nach Benutzung wird die Einweg-Pipettenspitze im Pipettenspitzenabstreifer 33 abgestrichen.

Bei Verwendung einer Mehrweg-Pipettenspitze wird diese zwischen den einzelnen Pipettievorgängen in die Waschstation 31 eingefügt und zum Reinigen mittels der Waschpumpe 23 mit einer größeren Menge an Wasser durchspült.

Im Chemikalienreservoir 30 sind mehrere nach oben offene Gefäße mit diversen Chemikalien angeordnet.

Erfnungsgemäß ist ein Thermocyclerbehälter 35 auf der Grundplatte 2 angeordnet. Der Thermocyclerbehälter 35 besteht aus einem oben offenen Grundkörper 36, der mittels eines Deckels 37 verschlossen werden kann. Der Deckel 37 ist mit einem Scharniergelenk 38 am Grundkörper 36 befestigt, und um dieses Gelenk mittels eines Motors (nicht dargestellt) zum automatischen Öffnen und Schließen des Thermocyclerbehälters 35 verschwenkbar. Im Thermocyclerbehälter 35 sind Heiz- und Kühlelemente vorgesehen, die den Innenraum auf eine bestimmte Temperatur einstellen können. Mit den Heiz- und Kühlelementen ist es auch möglich, be-

stimmte Temperaturverläufe abzufahren. Als Heiz- und Kühlelement wird vorzugsweise ein Peltierelement verwendet, das sowohl Wärme ab- als auch zuführen kann. Ein typischer Temperaturbereich eines solchen Thermocyclers erstreckt sich von -5°C bis 120°C, 5 und die Temperatur kann mit einer Heiz-/Kühlrate von 2°C/s bis 6°C/s verändert werden.

Der erfindungsgemäße Roboter weist eine zentrale Steuereinrichtung auf, die sowohl die Bewegung des Roboterarms 8 mit seinen Z-Armen 13 bis 16, als auch die einzelnen Funktionselemente, wie z.B. die Pumpen 22, 23, und den integrierten Thermocycler ansteuert. Diese Steuereinrichtung ist in der Rückenwandung 6 angeordnet. Sie kann aber auch in einem separaten Gehäuse untergebracht sein oder durch einen separaten Computer dargestellt 15 werden. Die Steuereinrichtung ist vorzugsweise eine prozessorgesteuerte Vorrichtung und als multi-tasking-Steuerung ausgebildet, d.h., daß sie gleichzeitig mehrere Steuerungsvorgänge ausführen und überwachen kann.

Die Steuereinrichtung ist mit einer Schnittstelle zu einem Computer versehen. Im Computer sind mehrere Datenbanken abgespeichert, in welchen die Daten für die einzelnen Applikationen, Probenverwaltung, Chemikalien und Cycler-Programme enthalten sind. Ein Benutzer muß lediglich eine zu untersuchende bzw. zu bearbeitende Probe eingeben, die Art der Applikation (Sequenzieren, Amplifizieren, usw.), die Chemikalien und das Cyclerprogramm auswählen, sofern die letzteren Daten (Chemikalien, Cyclerprogramm) nicht bereits durch die Applikation vorgegeben sind, und die Probe auf dem Probenhalter 27 plazieren. 20

Der erfindungsgemäße Roboter öffnet dann mit dem Deckelbetätigungsarm 14 die die Probensubstanzen und Chemikalien enthaltenden Gefäße, überträgt Teile der Probensubstanzen in die Pipettiergefäße der auf den Pipettierhaltern 28 angeordneten Pipettierplatten und versetzt die Probensubstanzen mit den entsprechenden Chemikalien aus dem Chemikalienreservoir 30. Die Pipettierplatten werden nach dem Pipettieren vom Transportarm 15 25

20.11.97

7

entweder direkt in den Thermocyclerbehälter 35 eingesetzt oder an der Stapeleinrichtung 29 zwischengespeichert und zu einem geeigneten späteren Zeitpunkt dem Thermocyclerbehälter 35 zugeführt.

5

Während im Thermocyclerbehälter 35 eine Probe einem bestimmten Temperaturverlauf unterzogen wird, kann eine weitere Probe mit anderen Probensubstanzen und einer anderen Applikation bereits pipettiert werden.

10

Die Integration des Thermocyclers in den Roboter und die multi-tasking-Steuerung erlauben es, daß unterschiedliche Probensubstanzen, Applikationen usw. gleichzeitig mit dem Roboter abgearbeitet werden können, ohne daß hierzu eine Bedienperson zur 15 Überwachung und Kontrolle der einzelnen Prozeßschritte notwendig ist. Hierdurch können komplexeste Verfahrensabläufe auf engstem Raum ohne der Gefahr von Fehlern durch Vertauschen oder dergleichen ausgeführt werden. Der erfindungsgemäße Roboter 1 erlaubt es somit, komplexeste chemische bzw. biologische Verfahren, 20 insbesondere das Sequenzieren und Amplifizieren von Nucleinsäuresequenzen, vollautomatisch mit hoher Effizienz und hohem Durchsatz durchzuführen.

20.11.97

8

Aktz.: MWG-2

19. November 1997

5

Ansprüche

1. Roboter zum automatischen Durchführen von chemischen bzw. biologischen Verfahren, insbesondere zum Sequenzieren und zum Amplifizieren von Nucleinsäuresequenzen, wobei der Roboter (1) einen Pipettierarm (13) zum Pipettieren von Probensubstanzen und/oder Chemikalien und einen Transportarm (15) zum Transportieren von Probensubstanzen bzw. Chemikalien enthaltenden Gefäßen zwischen einzelnen Arbeitsstationen aufweist, wobei eine der Arbeitstationen ein Thermocycler (35-38) ist.
2. Roboter nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Roboter (1) eine Steuereinrichtung zum Ansteuern des Pipettierarms (13), des Transportarms (15) und des Thermocyclers (35-38) aufweist.
3. Roboter nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuereinrichtung als multi-tasking-Steuereinrichtung ausgebildet ist.
4. Roboter nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Roboter (1) einen Roboterarm (8) aufweist, der an einer Schiene (7) oberhalb einer Grundplatte (2) verfahrbar ist.
- 35 5. Roboter nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Pipettierarm (13) und der Transportarm (15) jeweils

20.11.97

9

am Roboterarm (8) angeordnet und vertikal und in die Längsrichtung des Roboterarms (8) verfahrbar sind.

6. Roboter nach einem der Ansprüche 1 bis 5,
5 dadurch gekennzeichnet,
daß der Pipettierarm (13) an seinem unteren Ende eine Pipettenspitze aufnehmen kann und diese über einen dünnen Schlauch (21) mit zumindest einer Pumpe (22, 23) verbunden ist.
- 10 7. Roboter nach Anspruch 6,
dadurch gekennzeichnet,
daß sowohl eine fein dosierbare Pumpe (21), z.B. eine Spritzenpumpe, als auch eine Pumpe (22) mit einem höheren Durchsatz als die feindosierbare Pumpe (21) zum Spülen einer Mehrweg-Pipettenspitze mit der Pipettenspitze verbunden sind.
- 15 8. Roboter nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7,
20 dadurch gekennzeichnet,
daß der Roboter (1) ein Pipettenspitzenmagazin (32) für Einweg-Pipettenspitzen und einen Pipettenspitzenabstreifer (33) zum Abstreifen der Einweg-Pipettenspitzen aufweist.
- 25 9. Roboter nach einem der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet,
daß der Roboter (1) ein Chemikalienreservoir (30) aufweist.
- 30 10. Roboter nach einem der Ansprüche 4 bis 9,
dadurch gekennzeichnet,
daß am Roboterarm (8) ein Deckelbetätigungsarm (14) zum automatischen Öffnen und Schließen von Gefäßen vorgesehen ist.
- 35 11. Roboter nach Anspruch 11,
dadurch gekennzeichnet,
daß der Pipettierarm (13), der Deckelbetätigungsarm (14)

20.11.97

10

und der Transportarm (15) jeweils als vertikal angeordnete und vertikal und in Längsrichtung des Roboterarms (8) verfahrbare Z-Arme ausgebildet sind.

5 12. Roboter nach Anspruch 11,
 dadurch gekennzeichnet,
 daß der Roboterarm (8) eine Schiene (12) aufweist, wobei
 der Pipettierarm (13) und der Deckelbetätigungsarm (14) auf
 einer Seite der Schiene (12) und der Transportarm (15) auf
10 der gegenüberliegenden Seite der Schiene (12) angeordnet
 sind.

15 13. Roboter nach einem der Ansprüche 1 bis 12,
 dadurch gekennzeichnet,
 daß der Roboter (1) eine Stapeleinrichtung (29) zum Zwi-
 schen speichern von Probensubstanzen bzw. Chemikalien ent-
 haltenden Gefäßen, insbesondere von Pipettierplatten, an
 welchen derartige Gefäße ausgebildet sind, aufweist.

20 14. Roboter nach einem der Ansprüche 1 bis 13,
 dadurch gekennzeichnet,
 daß der Thermocycler einen Behälter bestehend aus einem
 Grundkörper (36) und einem Deckel (37) zum Verschließen des
 Behälters (35) aufweist, wobei ein Stellglied zum selbst-
25 tätigen Öffnen und Schließen des Behälters (35) vorgesehen
 ist.

30 15. Roboter nach Anspruch 14,
 dadurch gekennzeichnet,
 daß das Stellglied ein Motor ist.

35 16. Roboter nach einem der Ansprüche 1 bis 15,
 dadurch gekennzeichnet,
 daß der Thermocycler ein Peltierelement aufweist.

17. Roboter nach einem der Ansprüche 1 bis 16,
 dadurch gekennzeichnet,

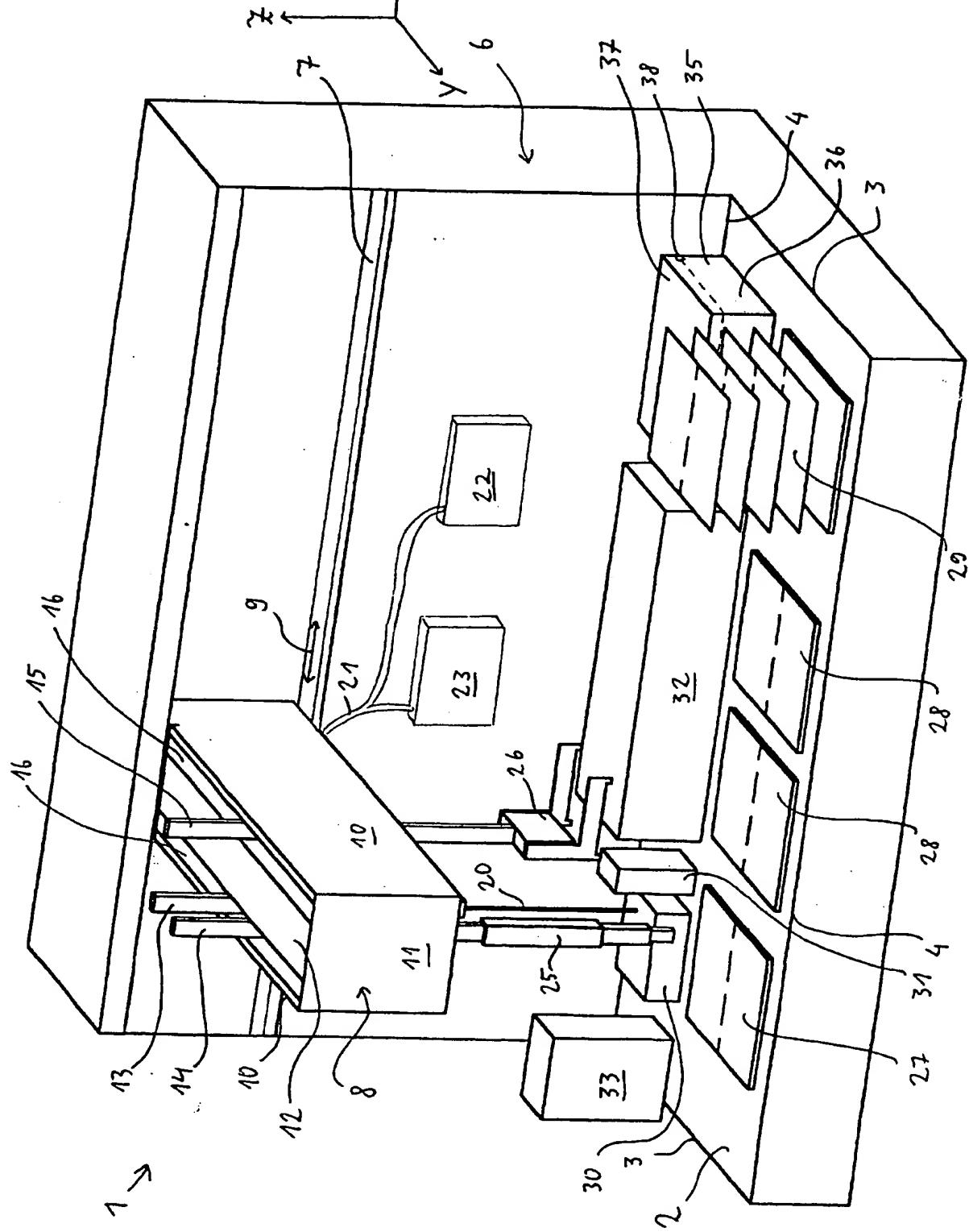
20.11.97

11

daß der Temperaturbereich des Thermocyclers im Bereich von -5°C bis 120°C liegt.

18. Roboter nach einem der Ansprüche 1 bis 17,
5 dadurch gekennzeichnet,
daß die Heiz-/Kühlrate des Thermocyclers im Bereich von 2°C/s bis 6°C/s liegt.
19. Roboter nach einem der Ansprüche 1 bis 18,
10 dadurch gekennzeichnet,
daß die Steuereinrichtung eine Schnittstelle zu einem Computer aufweist.
20. Roboter nach Anspruch 19,
15 dadurch gekennzeichnet,
daß der Computer mehrere Datenbanken aufweist, die z.B. Daten über die einzelnen Applikationen, Proben, Chemikalien und Cycler-Programme enthalten.

20.11.97



THIS PAGE BLANK (USPTO)

TRANSLATION OF**E10 = DE 297 20 432 U1****Robot**

The present invention relates to a robot for automatically performing chemical or biological methods, particularly for sequencing and amplifying nucleic acid sequences.

Robots for pipetting chemical and biological samples are known. Said robots comprise a robotic arm which carries a pipette tip at its free movable end. The robotic arm is arranged above a worksurface on which samples and chemicals are provided at predetermined places in vessels.

The pipette tip is connected via a thin tube to an exactly metering pump, so that small amounts of samples can be sucked with the pipette tip, metered and discharged into a predetermined pipette vessel. To this end the robotic arm moves the pipette tip back and forth between the sample vessels, chemicals vessels and pipette vessels and immerses it into the respective vessels.

Such pipette robots have turned out to be useful in practice and permit an automated pipetting of chemical and biological samples and other chemicals.

Furthermore, so-called thermocyclers are known. Thermocyclers are small self-contained containers which are provided with heating and cooling elements so that the interior of the thermocycler can be heated or cooled to a specific temperature value. With such thermocyclers predetermined temperature profiles can be instrumented. Thermocyclers are particularly used in genetic engineering for sequencing and amplifying nucleic acid

sequences. Such methods are described e.g. in EP 200 362 B1, EP 258 017 B1 and EP 201 184 B1.

It is the object of the present invention to provide a robot for automatically performing chemical or biological methods, particularly for cloning, sequencing and amplifying nucleic acid sequences.

Said object is achieved by a robot comprising the features of claim 1. Advantageous developments are indicated in the subclaims.

According to the invention a robot is provided for automatically carrying out chemical or biological methods, particularly for sequencing and amplifying nucleic acid sequences, the robot comprising a pipette arm for pipetting sample substances and/or chemicals and a transporting arm for transporting vessels with sample substances or chemicals between individual work stations, one of the work stations being a thermocycler. The integration of a thermocycler in a robot makes it possible to carry out complex chemical and biological methods, particularly the sequencing and amplifying of nucleic acid sequences, in a fully automated way. This represents a considerable simplification and a distinct improvement of the accuracy and reliability of the work processes.

The embodiment according to claim 3 including a multi-tasking controller permits robotic handling of various sample substances, applications, etc. simultaneously without an operator being needed for monitoring and checking the individual steps in the process. As a result, the most complex process sequences can be implemented in a minimum space environment with no risk of mistakes due to confusion or the like.

The invention will now be described by way of example with reference to the sole figure which is a schematic perspective view of an embodiment of a robot according to the invention.

The robot 1 comprises a rectangular worksurface 2 having two face edges 3 and a front and rear longitudinal edge 4. Arranged on the worksurface 2 at its rear longitudinal edge 4 is a rear wall 6. Provided at the upper edge portion in the rear wall 6 is a horizontal rail 7 running parallel to the rear longitudinal edge 4 of the worksurface 2. Mounted to travel

on the rail 7 in the longitudinal direction thereof (double-arrow 9, X direction) is a robotic arm 8.

The robotic arm 8 is arranged straight and rigid parallel to the face edges 3 of the worksurface 2. Hence, it is standing perpendicular to the plane of the rear wall 6. The robotic arm is outwardly defined by comprising two longitudinal walls 10 and a face wall 11 at its free end, the face wall being arranged U-shaped as viewed from above. Disposed between the two longitudinal walls 10 and spaced away therefrom is a rail 12. Mounted to travel on the rail 12 in the longitudinal direction thereof (Y direction) are three Z arms 13-15. Each of the three Z arms 13-15 extends vertically through a gap 16 between the rail 12 and the longitudinal side walls 10, two of the Z arms 13, 14 being arranged in the gap 16 at the left side and the third Z arm 15 being arranged in the gap 16 at the right side.

The robotic arm 8 is powered to travel along the rail 7 (X direction) and the Z arms 13 along (Y direction) and perpendicular (Z direction) to the rail 12 so that the Z arms 13-15 can cover substantially the complete area (X direction, Y direction) above the worksurface 2 and are height-adjustable (Z direction).

The Z arm 13, termed pipette arm 13 in the following, comprises at its lower end an element for mounting a pipette tip 20 (indicated only schematically). The pipette tip is connected via a thin tube 21 to two pumps 22, 23. The pump 22 is a syringe pump for precise microdispensing (1 μ l) whereas the second pump 23 is a wash pump having a greater throughput (e.g. \geq 100 ml/min) than the syringe pump 22 and is used for washing the pipette tip 20.

The Z arm 14, termed cover actuating arm 14 in the following, is provided at its lower end with a means 25 for automatically opening and closing vessels as is known from DE 44 12 286 A1 and EP 734 769 A1. Where there is a risk of contamination each of the vessels containing the sample substances and chemicals may be provided with a cover which is automatically removed and refitted by the cover actuating arm 14. These closable vessels are put to use particularly in the PCR method. In sequencing, the risk of contamination is less, this being the reason why making use of such closable vessels is not a mandatory requirement.

The third Z arm 15 is termed transporting arm 15 in the following. It comprises at its lower end a forked holding means 26 with which – similar to the action of a fork-lift truck – pipette plates (not shown) are lifted, moved and returned in place. Configured in the pipette plates is a plurality of sample vessels arranged in a rectangular grid pattern each closable with a cover. These pipette plates are locatable on the worksurface 2 as required by means of the transporting arm 15.

Arranged on the worksurface 2 are a sample mount 27 and two pipette mounts 28. The sample mount 27 and the pipette mounts 28 are mounting fixtures configured identical on which the pipette plates are simply placed. The pipette plates placed on the mounting fixtures 27, 28 are thereby precisely registered relative to the worksurface 2 so that the site of the individual vessels is precisely defined and can thus be located precisely by the robotic arm, particularly the pipette arm 13 and the cover actuating arm 14.

The mounts 27, 28 are arranged at the front longitudinal edge 4 of the worksurface 2 to facilitate placement of pipette plates thereon by an operator. Provided alongside the mounts 27, 28 is a stacker 29 configured as a small shelf for temporarily storing several, e.g. 5-10, pipette plates.

Provided in the rear portion of the worksurface 2 are a chemicals reservoir 30, a wash station 21, a pipette tip magazine 32 for disposable pipette tips and a pipette tip sweeper 33 for sweeping the disposable pipette tips. The disposable pipette tips are arranged vertically in the pipette tip magazine 32 so that the pipette arm 13 simply by lowering its lower end thereinto picks a disposable pipette tip which after use is swept away by the pipette tip sweeper 33.

When employing a reusable pipette tip this can be inserted in the wash station 31 between the individual pipetting actions and cleaned by being flushed out profusely with water by means of the wash pump 23.

Arranged in the chemicals reservoir 30 is a plurality of the vessels open at the top and holding various chemicals.

In accordance with the invention a thermocycler tank 35 is arranged on the worksurface 2. The thermocycler tank 35 consists of a basebody 36 open at the top which may be closed off by means of a cover 37. The cover 37 is secured to the basebody 36 by a hinge 38 about which it is swiveled by means of a motor (not shown) for automatically opening and closing the thermocycler tank 35. Provided in the thermocycler tank 36 are heating and cooling elements enabling the interior to be set to a specific temperature. It is also possible by means of the heating and cooling elements to configure specific temperature profiles. A Peltier element is used preferably as the heating and cooling element which is capable of both removing and supplying heat. A typical temperature range of one such thermocycler is -5°C to 120°C , and the temperature can be varied at a heating/cooling rate of 2°C/s to 6°C/s .

The robot in accordance with the invention comprises a central controller for controlling both the movement of the robotic arm 8 with its Z arms 13 to 16 as well as the individual function elements such as e.g. the pumps 22, 23 and the integrated thermocycler. This controller is arranged in the rear wall 6. However, it may also be accommodated in a separate housing or be represented by a separate component. The controller is preferably a processor-controlled device and configured as a multi-tasking controller, i.e. capable of implementing and monitoring several control actions at the same time.

The controller is provided with an interface to a computer. Stored in the computer are several databases containing the data for the individual applications, sample management, chemicals and cycler programs. All the user needs to do is to insert a sample to be analyzed or processed, enter the type of application (sequencing, amplifying, etc.), select the chemicals and cycler program, should the latter data (chemicals, cycler program) not already be stipulated by the application, and locate the sample on the sample mount 27.

The robot in accordance with the invention then opens by means of the cover actuating arm 14 the vessels containing the sample substances and chemicals, transfers parts of the sample substances into the pipette vessels of the pipette plates arranged on the pipette mounts 28 and brings the sample substances into contact with the corresponding chemicals from the chemicals reservoir 30. After pipetting, the pipette plates are inserted

by the transporting arm 15 either directly into the thermocycler tank 35 or buffered in the stacker 29 and supplied to the thermocycler tank 35 at some suitable later point in time.

Whilst a sample is subjected to a specific temperature profile in the thermocycler tank 35 a further sample may also be pipetted with other sample substances and another application.

The integration of the thermocyclers in the robot and the multi-tasking controller make it possible to work different sample substances, applications, etc. simultaneously with the robot without an operator needed for monitoring and controlling the individual process steps. With this even the most complex method profiles can be implemented in a minimum of space environment with no risk of mistakes due to confusion, or the like. With the robot 1 of the invention it is thus possible to perform most complex chemical and/or biological methods, particularly sequencing and amplifying nucleic acid sequences, in a fully automated way and with high efficiency and high throughput.

Claims

1. A robot for automatically performing chemical or biological methods, particularly for sequencing and amplifying nucleic acid sequences, wherein the robot (1) comprises a pipette arm (13) for pipetting sample substances and/or chemicals and a transporting arm (15) for transporting vessels containing sample substances or chemicals between individual work stations, one of the work stations being a thermocycler (35-38).
2. The robot according to claim 1,
characterized in
that the robot (1) comprises a controller for controlling the pipette arm (13), the transporting arm (15) and the thermocycler (35-38).
3. The robot according to claim 1,
characterized in
that the controller is designed as a multi-tasking controller.
4. The robot according to any one of claims 1 to 3,
characterized in
that the robot (1) comprises a robotic arm (8) which is movable on a rail (7) above a worksurface (2).
5. The robot according to claim 4,
characterized in
that the pipette arm (13) and the transporting arm (14) are each arranged on the robotic arm (8) and are movable vertically and in the longitudinal direction of the robotic arm (8).
6. The robot according to any one of claims 1 to 5,
characterized in
that the pipette arm (13) has a lower end configured to receive a pipette tip and said tip is connected via a thin tube (21) to at least one pump (22, 23).
7. The robot according to claim 6,
characterized in

that both a fine metering pump (21), for instance a syringe pump, and a pump (22) having a higher throughput than the fine metering pump (21) are connected to a reusable pipette tip for flushing said pipette tip.

8. The robot according to one or more of claims 1 to 7,
characterized in

that the robot (1) comprises a pipette tip magazine (32) for disposable pipette tips and a pipette tip sweeper (33) for sweeping the disposable pipette tips.

9. The robot according to any one of claims 1 to 8,
characterized in

that the robot (1) comprises a chemicals reservoir (30).

10. The robot according to any one of claims 4 to 9,
characterized in

that the robot arm (8) has provided thereon a cover actuating arm (14) for automatically opening and closing vessels.

11. The robot according to claim 11 [sic],
characterized in

that the pipette arm (13), the cover actuating arm (14) and the transporting arm (15) are each designed as vertically arranged Z arms which are movable vertically and in the longitudinal direction of the robotic arm (8).

12. The robot according to claim 11,
characterized in

that the robot arm (8) comprises a rail (12), the pipette arm (13) and the cover actuating arm (14) being arranged at one side of the rail (12) and the transporting arm (15) at the opposite side of the rail (12).

13. The robot according to any one of claims 1 to 12,
characterized in

that the robot (1) comprises a stacker (29) for temporarily storing vessels containing sample substances or chemicals, particularly pipette plates on which such vessels are formed.

14. The robot according to any one of claims 1 to 13,
characterized in

that the thermocycler comprises a tank consisting of a basebody (36) and a cover (37) for closing the tank (35), an actuator being provided for automatically opening and closing the tank (35).

15. The robot according to claim 14,
characterized in
that the actuator is a motor.

16. The robot according to any one of claims 1 to 15,
characterized in
that the thermocycler comprises a Peltier element.

17. The robot according to any one of claims 1 to 16,
characterized in
that the temperature range of the thermocycler is in the range of -5°C to 120°C.

18. The robot according to any one of claims 1 to 17,
characterized in
that the heating/cooling rate of the thermocycler is in the range of 2°C/s to 6°C/s.

19. The robot according to any one of claims 1 to 18,
characterized in
that the controller comprises an interface to a computer.

20. The robot according to claim 19,
characterized in
that the computer comprises several databases which contain, for instance, data on the individual applications, samples, chemicals and cycler programs.

THIS PAGE BLANK (USPTO)